Aus dem Hygienischen Institut der Universität Bonn.

Retikulo-Endotheliales System und Immunität. Unter besonderer Berücksichtigung der Tuberkuloseimmunität.

Auszug

aus der Habilitationsschrift

zur Erlangung

der Würde eines Dr. med. habil.

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn

vorgelegt von

Dr. med. P. Weiland
Assistent am Hygienischen Institut

Bonn 1936

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Nicht einzeln im Buchhandel. *Ueberreicht vom Verfasser.*

Abdruck aus der

Zeitschrift für Immunitätsforschung. Bd. 88. 1936. Heft 5/6

herausgegeben von

P. Uhlenhuth (Freiburg i. Br.) **P. Manteufel** (Düsseldorf)

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Nachdruck verboten.

[Aus dem Hygienischen Institut der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. Selter).]

Welche Bedeutung ist dem retikuloendothelialen System bei der aktiven Immunisierung gegen Tuberkulose zuzumessen?

Von Dr. **P. Weiland,**

Assistent am Institut.

(Eingegangen bei der Schriftleitung am 28. Mai 1936.)

Die Tuberkuloseimmunität hat von jeher eine Sonderstellung in der Immunitätsforschung eingenommen. Bei der Schwierigkeit des Stoffes und bei der Verschiedenartigkeit der herrschenden Anschauungen und Theorien ist es verständlich, daß bei der experimentellen Retikuloendothelforschung die Beziehungen zur Tuberkulose vernachlässigt worden sind oder sich aber in falscher Richtung bewegten. Die Frage, ob es überhaupt eine Tuberkuloseimmunität gibt, ist unbedingt zu bejahen. Sowohl klinische wie epidemiologische Beobachtungen geben einen Anhaltspunkt hierfür, vor allem aber läßt sich heute einwandfrei im Tierexperiment eine Tuberkuloseimmunität demonstrieren. Diese ist nach Selter, Uhlenhuth u. a. eine Infektions- oder Durchseuchungsimmunität, die sich durch Einverleibung lebender, infektionsfähiger Tuberkelbazillen von geeigneter, nicht zu starker Virulenz zur Darstellung bringen läßt.

Die humoralen Antikörper haben zu der Tuberkuloseimmunität keine Beziehung (Hedvall, Weiland u. Lauterwein u. a.) auch die Tuberkulinempfindlichkeit stellt ein von der Immunität unabhängiges Phänomen dar (Rich, Siegl, Selter und Weiland). Es ist also noch die Frage offen, inwieweit die zelluläre Abwehrtätigkeit an der Immunität beteiligt ist. Ohne Zweifel kommt dieser Funktion des Organismus eine gewisse Bedeutung zu, wobei weniger den weißen Blutkörperchen eine Fähigkeit, Tuberkelbazillen zu zerstören, zuzumessen ist, was Robert Koch schon hervorhob, als den fixen Phagozyten, also in erster Linie auch den Zellen retikuloendothelialer Herkunft. Eine Reihe von Autoren (Töppich, Gromelsky, Kalbfleisch, Lurie, Weiland und Lauterwein) prüften die Wirksamkeit zellulärer Elemente

für die Abwehr der Tuberkulose in vivo. Im großen ganzen konnte dabei festgestellt werden, daß die zelluläre Reaktion bei normalen und immunisierten Tieren gleichartig verlief.

Unter anderem legte die Beobachtung, daß die Epitheloidzellen des Tuberkels ihren Ursprung von Zellen des retikuloendothelialen Systems nehmen (Goldmann, Kiyono u. a.) die Vermutung nahe, daß bei der Tuberkulose, genau wie man es bei anderen Infektionskrankheiten vermutete, der Schwerpunkt der Abwehrleistung bei den Zellen des retikuloendothelialen Systems zu suchen sein müßte. Die Intensität des Ablaufs einer tuberkulösen Erkrankung bei Tieren wurde von einer Reihe von Autoren bei gleichzeitiger Blockade mit den gebräuchlichsten Blockierungsmitteln (Tusche, Trypanblau) oder bei entmilzten Tieren untersucht. Wie zu erwarten, waren die Ergebnisse uneinheitlich. Trizzino fand bei blockierten Kaninchen eine weit geringere Tuberkelbildung in Lunge und Leber als bei den Kontrollen. Kostyrko, Jungebluth, Luzatto u. Fegiz, Fabris konnten keinen ungünstigeren Verlauf der Tuberkulose bei blockierten Tieren beobachten. Die Versuche von Nasta, Scheinin und Peissachowitsch, Fortunato, Subin Keresztes, Lewis und Margot, Murphy und Ellis an blockierten bzw. splenektomierten Tieren ergaben eine Beeinflussung im Sinne einer schwereren und rascher zum Tode führenden tuberkulösen Erkrankung. Zu den angeführten Versuchen muß man sagen, daß nicht alle eine geeignete Beurteilungsgrundlage abgeben. Bei einem Teil der Experimente wurden Mäuse und Kaninchen verwandt, bei denen es zu großen Befundschwankungen bei den einzelnen Tieren auch bei gleichartiger Infektion kommt. Bei anderen Versuchen erfolgte die Infektion mit einer derartig großen Bazillenmenge, daß bereits innerhalb ganz kurzer Zeit der Tod der Versuchstiere eintrat. Abgesehen davon, daß ein derartiger Infektionsmodus allzusehr von den natürlichen Ansteckungsbedingungen abweicht, werden durch einen torpiden Verlauf der Erkrankung Verhältnisse geschaffen, die feinere Vorgänge überlagern. So ist aus den Versuchen nicht zu ersehen, ob der schwerere Verlauf der Erkrankung durch die Herabsetzung der allgemeinen Widerstandskraft des Organismus oder durch die spezifische Schädigung der Zellen des retikuloendothelialen Systems bedingt war. Weitere Untersuchungen, die sich mit dem Problem Tuberkulose und retikuloendotheliales System beschäftigt haben, beziehen sich vorwiegend auf die Tuberkulinempfindlichkeit, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll.

Von Interesse sind auch die Versuche, die man beim Menschen anstellte, um aus dem Zustand des retikuloendothelialen Systems einen Anhaltspunkt zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes im Organismus zu gewinnen. Derartige Funktionsprüfungsmethoden sind von Saxl u. Donath (Oleokoniol) und von Adler und Reimann (Kongorot) angegeben worden. Nach Wigand und Heitz scheinen akut tuberkulös Erkrankte ein schlechteres Speicherungsvermögen zu haben, während chronisch Kranke schnell speichern. In ähnlicher Weise verliefen Untersuchungen von Wedekind und Löwenstein. Nach Letterer gehen jedoch derartige Funktionsprüfungen von falschen Voraussetzungen aus. Er konnte nachweisen, daß das Verschwinden der Oelemulsion aus dem Blute nach ihrer intravenösen Verabreichung kein Kriterium dafür

ist, daß die Fetteilchen in den Abgangsorganen des retikuloendothelialen Systems Aufnahme gefunden haben. Somit sei auch jeder Schluß auf vermehrte oder verminderte Speicherkraft hinfällig. Auch das Kongorot hat nach Letterer keine praktisch auswertbaren Beziehungen zum retikuloendothelialen System. Wesentliche Faktoren für die Ausscheidung und Verweildauer des Farbstoffes seien Leber und Nieren, die qualitative und quantitative Bindung des Kongorots an das Serumalbumin, der Kolloidzustand des Serums und der Globulin-Albuminquotient. Die Untersuchungen von Letterer beweisen, wie vorsichtig man sein muß, um aus an sich richtigen Beobachtungen weitgehende Schlüsse zu ziehen.

Eigene Versuche.

Die wohl am meisten interessierende Frage, inwieweit dem retikuloendothelialen System eine Rolle bei der Entstehung der Tuberkuloseimmunität zufällt, ist bisher, soweit mir bekannt, experimentell noch nicht untersucht worden. Dazu sind die im folgenden angeführten Versuche angestellt worden. Als Versuchstier diente das Meerschweinchen, das infolge einer großen relativ gleichmäßigen Empfindlichkeit gegenüber dem Tuberkelbazillus als das geeigneteste Versuchsobjekt für Tuberkuloseversuche anzusprechen ist.

1) Eine größere Anzahl von Tieren wurde mit $^1/_{20000}$ mg der schwachvirulenten Tuberkelbazillenkultur EM subkutan Bauch links vorbehandelt. Ein Teil dieser Tiere blieb ohne weitere Eingriffe zur Beobachtung des Infektionsverlaufes dieser schwachen Infektion. Bei einer Beobachtung bis zu 4 Monaten nach der Infektion, nach welchem Zeitraum der gesamte Versuch beendet wurde, war bei 6 von insgesamt 13 Tieren dieser Gruppe die Erkrankung streng auf die Impfstelle und die regionären Drüsen lokalisiert [1]). Bei 5 Tieren griff die Infektion auf die Milz über und zeigte dort nur wenige kleine Herde, während die übrigen Organe frei von Veränderungen blieben. Lediglich bei einem Tier zeigte die Milz stärkere Veränderung, bei einem weiteren Tier fanden sich auch in der Lunge ganz vereinzelt glasig-graue Knötchen. In früheren Versuchen wurde die Erfahrung gemacht, daß der Ausfall der schwachen Infektion mit dem Stamm EM zuweilen leichten Schwankungen unterliegt, so daß manchmal die erstrebte Lokalisation auf die Impfstelle bei einigen Tieren unterbrochen wird.

1) Die umfangreichen Versuchsprotokolle liegen im Hygienischen Institut Bonn zur Einsichtnahme auf.

2) Eine Anzahl von Tieren, die in dieser Weise vorbehandelt waren, wurden 4 Wochen später mit $^1/_{1000000}$ mg eines aus mehreren vollvirulenten Tuberkelbazillenkulturen hergestellten Mischimpfstoffes intrakardial reinfiziert. Die Injektion virulenter Tuberkelbazillen in die Blutbahn stellt zwar die stärkste Belastung für die Immunität dar, so daß in der Regel mit einer völligen Auswirkung der Immunität nicht zu rechnen ist. Dieser Infektionsweg wurde bei den Versuchen trotzdem gewählt, einmal um eine gleichmäßige Verteilung der eingebrachten Bazillen in den inneren Organen zu erreichen, weiterhin auch, um diese Versuche nicht über einen zu langen Zeitraum hin auszudehnen, da bei subkutaner Reinfektion die Beobachtungen auf 5—6 Monate nach der Reinfektion erstreckt werden müssen. In dieser langen Beobachtungszeit wäre zu erwarten, daß ein eventueller Einfluß des retikuloendothelialen Systems kompensiert würde.

Die Stärke der Reinfektion wurde an Kontrolltieren verfolgt, die nicht vorbehandelt waren. 13 Kontrolltiere zeigten bereits nach 30 Tagen eine schwere Tuberkulose aller Organe. Nach 3 Monaten war bereits ein Teil der Tiere der Infektion erlegen. Der schwere Befund, den die übrigen beim Abschluß des Versuches getöteten Tiere hatten, ließ darauf schließen, daß bei keinem Tier mit einer noch viel längeren Lebensdauer zu rechnen war. Der Verlauf der Tuberkulose bei den vorbehandelten Tieren war im Vergleich zu den Kontrollen deutlich verzögert. Bei diesen Tieren ließen sich 3 Monate nach der Reinfektion in der Regel nur vereinzelt beginnende tuberkulöse Herde feststellen. Von insgesamt 17 vorbehandelten und reinfizierten Tieren starben nur 2 spontan nach 2½ und 3 Monaten, wobei nach dem Ausbreitungsgrad der tuberkulösen Veränderungen die Tuberkulose nicht ohne weiteres als die alleinige Todesursache angesehen werden kann. Im Gegensatz hierzu waren von den Kontrollen 5 spontan in dem Zeitpunkt von 50 Tagen bis 2½ Monaten nach der Infektion offensichtlich an ihrer Tuberkulose gestorben.

Die vorbehandelten Tiere hatten also eindeutig eine Reaktionslage angenommen, die in einer erhöhten Resistenz gegen die Reinfektion zum Ausdruck kam.

In weiteren Versuchsgruppen wurde nun festzustellen versucht, inwieweit ein Eingriff in das retikuloendotheliale System eine Aenderung in dem Infektionsverlauf bedingt.

3) Eine größere Anzahl von Tieren (9) wurde einige Tage vor der Infektion entmilzt, dann mit $^1/_{1\,000\,000}$ mg vollvirulenter Tuberkelbazillen intrakardial infiziert, und erhielt anschließend noch 0,5 ccm einer 0,1proz. elektrokolloidalen Kupferlösung (Heyden) subkutan.

In der Entwicklungszeit und Tendenz der entstehenden schweren tuberkulösen Erkrankung konnte man einen Unterschied zu den im Vorhergehenden (2) besprochenen Kontrollen nicht beobachten. Trotz des schweren Eingriffes durch die Entmilzung kam die Tuberkulose nicht etwa rascher zur Ausbreitung, der Ausfall der Milz trat nicht in Erscheinung, auch von einer stärkeren Gewichtabnahme der splenektomierten Tiere konnte nicht die Rede sein.

Wesentlich interessanter gestalten sich jedoch die Verhältnisse, wenn man den Einfluß des geschädigten retikuloendothelialen Systems auf die Entwicklung und Auswirkung der Tuberkuloseimmunität beobachtet.

4) 18 Tiere einer Versuchsgruppe erhielten am Tage vor der Vorbehandlung 0,5 ccm einer 0,1proz. elektrokolloidalen Kupferlösung intrakardial, wurden darauf mit $^1/_{20\,000}$ mg der schwachvirulenten Tuberkelbazillenkultur EM subkutan Bauch links vorbehandelt, erhielten in wöchentlichen Abständen weitere subkutane Kupferinjektionen. 4 Wochen nach der Vorbehandlung wurden diese Tiere mit $^1/_{1\,000\,000}$ mg virulenter Tuberkelbazillen reinfiziert. Am Tage nach der Reinfektion wurde die letzte Kupferinjektion verabfolgt. Eins von diesen kupferbehandelten Immuntieren starb 2½ Monate nach der Reinfektion, 2 Tiere starben nach 3 Monaten. Die übrigen Tiere wurden analog den Kontrollen 3 Monate nach der Reinfektion getötet. Bei allen diesen Tieren trat die Immunität deutlich in Erscheinung, so daß man insbesondere an Leber und Lunge nur vereinzelte Herde feststellen konnte. Ein Unterschied zu den unter 2) besprochenen Immuntieren ohne Blockade war in keiner Weise zu ersehen. Durch die Kupferbehandlung wurde die Entwicklung der Tuberkuloseimmunität weder begünstigt noch gehemmt.

5) Die letzte Versuchsgruppe schließlich wurde vor der Immunisierung entmilzt und mit Kupfer behandelt. Leider starben eine Reihe von Tieren nach der Operation, so daß nur eine beschränkte Zahl von Tieren zur Verfügung stand. 5 Tiere wurden

nach der Splenektomie mit $^1/_{20000}$ mg EM vorbehandelt, erhielten sodann während der Immunisierungsperiode 2 subkutane Kupferinjektionen. 4 Wochen nach der Vorbehandlung erfolgte die Reinfektion mit $^1/_{1000000}$ mg virulenter Tuberkelbazillen intrakardial. Am Tage nach der Reinfektion wurde nochmals Kupfer injiziert. Bei einem nach 30 Tagen getöteten Tiere fanden sich nur ganz vereinzelte Knötchen in Lunge und Leber genau wie bei den nichtblockierten Immuntieren (2). Nach 50 Tagen wurde ein weiteres Tier getötet, bei dem die Leber schwere Veränderungen aufwies, die Lunge dagegen nur geringfügige Herde zeigte. Es schien fast, als ob durch den Ausfall der Milz die Leber in stärkerem Maße belastet worden sei. Darin konnte jedoch keine Gesetzmäßigkeit festgestellt werden, da ein nach 3 Monaten getötetes Tier einen völlig gleichartigen Befund wie die Kontrollen zeigte.

Es trat also auch bei dieser Versuchsgruppe mit besonders schweren Eingriffen am retikuloendothelialen System keine feststellbare Beeinträchtigung der Immunität in Erscheinung.

Im Rahmen der Versuche wurde weiterhin der Frage nachgegangen, was mit den Tuberkelbazillen im immunisierten Organismuß geschieht, und welche Rolle das retikuloendotheliale System dabei spielt. Es ist eine bekannte Tatsache, daß in die Blutbahn eingebrachte Bakterien, insbesondere apathogene, rasch dem Nachweis im Blute entzogen werden. Wyssokowitsch stellte jedoch schon 1886 fest, daß in den Organen die Bakterien noch länger auffindbar sind, wobei sie von bestimmten Zellen aufgenommen und verdaut werden. Durch Blockade des retikuloendothelialen Systems konnten Oelbrichs und ebenso Cronheim beobachten, daß das Verschwinden der Bakterien aus der Blutbahn verzögert zu sein schien.

In Versuchen von Selter und Weiland war dem Verhalten der Tuberkelbazillen im immunisierten Organismus durch kulturelle Züchtung aus den Organen nachgegangen worden, wobei es zu interessanten Feststellungen kam. Es konnte gezeigt werden, daß die Bazillen monatelang in den Organen verweilen können, ohne makroskopisch sichtbare tuberkulöse Veränderungen auszulösen. Es kam also auch bei Tieren mit intaktem Retikuloendothel nicht ohne weiteres zu einer restlosen Abtötung der Bazillen im immunisierten Organismus.

Bevor diese Fragen bei den blockierten Tuberkulosetieren zu prüfen waren, wurden Modellversuche mit Heubazillen und, um eine gewisse Analogie zum Tuberkelbazillus zu haben, mit Friedmann-Bazillen durchgeführt.

Die Blockade wurde außer mit den bekannten Blockierungssubstanzen wie 1 Proz. Trypanblau und 0,1 Proz. elektrokolloidaler Kupferlösung auch bei einem Teil der Tiere mit abgetöteten Heubazillensporen vorgenommen. In dem ersten Versuch erhielten 2 Meerschweinchen zur Blockade intravenös 0,5 ccm einer in NaCl aufgeschwemmten und im Autoklav abgetöteten versporten Heubazillenkultur. Nach 2 Stunden wurden diesen Tieren, sowie 2 Kontrolltieren ohne Blockade, $^1/_{1000}$ Oese lebender Heubazillen intravenös injiziert.

Die Prüfung nach dem Verbleib dieser Bazillen erfolgte 2 und 24 Stunden nach der Injektion, indem die Organe Lunge, Leber, Milz je eines blockierten und nicht blockierten Tieres im Mörser verrieben und je 0,25 g Organ in 0,5 NaCl aufgenommen und zu Platten gegossen wurde. Nach 48stündiger Bebrütung wurde die Koloniezahl als Mittelwert aus zwei gleichmäßig gegossenen Platten bestimmt.

Tabelle I veranschaulicht die erhaltenen Zahlenwerte.

Tabelle I.

Blockiert intravenös mit $^1/_{10}$ Oese abgetöteter Heubazillen.
Nach 2 Stunden intravenös $^1/_{1000}$ Oese lebender Heubazillen.
Angegangene Kolonien pro Organ.

Organ	Nach 2 Stunden		Nach 24 Stunden	
	blockiert	Kontrolle	blockiert	Kontrolle
Lunge	38	41	18	4
Leber	150	130	50	0
Milz	1275	520	410	1

Wenn man die Zahl der pro Tier eingeführten lebenden Heubazillen mit mindestens 1000000 ansetzt, so konnten nach 2 Stunden unter Zugrundelegung der Gesamtzahl aus allen Organen nur mehr verhältnismäßig wenig Bazillen nachgewiesen werden. Bei den blockierten wie bei den nicht blockierten Tieren trat also zunächst ein rapider Abfall der Bazillenzahl ein; zwischen der 2. und 24. Stunde fiel die Zahl nur mehr langsam. Die Zahl der Bazillen schien nach 24 Stunden bei den blockierten Tieren etwas größer zu sein als bei den Normaltieren. Ein zweiter Versuch verlief etwa gleichartig. Wurden jedoch die Tiere intravenös mit Trypanblau blockiert, so ergab sich kein meßbarer Unterschied zwischen blockierten und nichtblockierten Tieren.

Tabelle II.

Blockiert intravenös mit 0,5 ccm 1 Proz. Trypanblau.
Nach 2 Stunden intravenös $^1/_{1000}$ Oese Heubazillen.
Angegangene Kolonienzahl pro 0,125 g Organ.

Organ	Nach 2 Stunden		Nach 24 Stunden	
	blockiert	Kontrolle	blockiert	Kontrolle
Lunge	515	151	68	32
Leber	531	240	255	299
Milz	892	1095	405	440

Die gleichen Verhältnisse waren bei Blockade mit Kupferlösung zu beobachten.

Bei weiteren Modellversuchen wurde das Verhalten von in die Blutbahn eingeführten Friedmann-Bazillen untersucht. Zum kulturellen Nachweis der Bazillen aus den Organen wurde Küß-Agar verwandt, auf dem sich die Kolonien nach mehrtägiger Bebrütung sehr gut entwickeln und auch ohne Schwierigkeiten auszählen lassen. Die Zahl der Friedmann-Bazillen in den Organen ließ sich dabei weder durch Blockade mit Heubazillensporen noch durch Trypanblau oder Kupfer beeinflussen.

Zusammenfassend kann man an den Modellversuchen feststellen, daß durch eine Blockade des retikuloendothelialen Systems das Verschwinden von apathogenen Bakterien aus der Blutbahn nicht wesentlich beeinflußt wurde. Lediglich bei der Belastung des Systems mit abgetöteten Heubazillensporen trat eine geringe Verzögerung in der Abnahmegeschwindigkeit von später injizierten lebenden Heubazillen ein. Die Beobachtung steht im Einklang mit den Angaben zahlreicher Forscher, daß das retikuloendotheliale System in seinen verschiedenen Anteilen verschieden gegen Kolloide abgestimmt ist, wobei vor allem von Moellendorf darauf hinwies, daß ein Unterschied zwischen der Resorption feindisperser Kolloide und gröberer korpuskulärer Partikel besteht.

Bei den Tuberkuloseversuchen wurden nun von jeder Versuchsgruppe 1 Tag, 10, 30 und 50 Tage nach der Infektion mit virulenten Tuberkelbazillen je ein Tier getötet und entblutet und Lunge, Leber und Milz, bei den entmilzten Tieren Lunge und Leber verarbeitet. Die Organe wurden unter Zusatz von 10 Proz. Salzsäure im Mörser verrieben und eine abgemessene Menge des Sedimentes nach Zentrifugieren und Abgießen der Salzsäure auf Petragnanischrägröhrchen verteilt. Die Röhrchen blieben 8 Wochen bei 37,5° im Brut-

schrank, worauf die angegangenen Kolonien gezählt wurden. Im ganzen wurden 10 Röhrchen pro Organ angelegt, auf die jeweils eine geringe Menge Organbrei ausgestrichen wurde.

Es ließ sich dann die Gesamtzahl der in den Organen vorhandenen Bazillen errechnen.

Tabelle III.

Zahl der Bazilen in den Organen.

Zeit nach		Versuchsgruppen				
		1.	2.	3.	4.	5.
		$^1/_{1\,000\,000}$ mg Mischimpfstoff	Entmilzt $^1/_{1\,000\,000}$ mg Mischimpfstoff	$^1/_{20\,000}$ mg EM $^1/_{1\,000\,000}$ mg Mischimpfstoff	Kupfer $^1/_{20\,000}$ mg EM $^1/_{1\,000\,000}$ mg Mischimpfstoff	Entmilzt $^1/_{20\,000}$ mg EM Kupfer $^1/_{1\,000\,000}$ mg Mischimpfstoff
1 Tag	Tier-No.	455	444	404	384	374
	Stärke des Befundes	Tb θ	Tb θ	Tb θ	Tb θ	Tb θ
	Lunge	0	40	2520	40	0
	Leber	360	360	6800	1800	16 200
	Milz	0	—	1020	304	—
10 Tagen	Tier-No.	456	445	405	385	375
	Stärke des Befundes	Tb θ	Tb θ	Tb θ	Tb θ	Tb θ
	Lunge	920	1540	2310	120	560
	Leber	6000	7440	1080	2800	2400
	Milz	1020	—	1062	984	—
30 Tagen	Tier-No.	457	446	406	386	378
	Stärke des Befundes	Tb +++	Tb +++	Tb +	Tb +	Tb +
	Lunge	15 360	11 100	7 800	7 440	2048
	Leber	28 200	22 440	20 300	20 520	280
	Milz	14 800	—	960	8 560	—
50 Tagen bzw. 51 Tagen	Tier-No.	459	447	407	387	382
	Stärke des Befundes	Tb +++	Tb +++	Tb ++	Tb ++	Tb ++
	Lunge	36 800	24 000	11 448	12 348	39 000
	Leber	66 000	18 800	9 040	14 000	43 200
	Milz	10 440	—	3 640	14 720	—

In Tabelle III sind die Werte niedergelegt. Die Versuchsgruppen sind zum Vergleich nebeneinander, die chronologischen Entwicklungsfolgen untereinander gestellt. Bei jedem Tier ist über den Zahlenwerten, die die Menge der Bazillen im ganzen Organ darstellen, durch + Zeichen die Schwere der Tuberkulose kurz angezeigt. Dabei bedeutet Tb 0 = makroskopisch keine sichtbaren Herde, Tb + = ganz vereinzelte Herde, Tb ++ = mäßig zahlreiche Herde in allen Organen, oder stark veränderte Milz neben wenigen Herden in Leber und Lunge, Tb +++ = schwere Tuberkulose aller Organe. Verfolgt man die Verteilung der Bazillen einen Tag nach der Infektion, so finden sich bei den nicht vorbehandelten Tieren der ersten und zweiten Kolonne nur wenige Bazillen. Die Entmilzung scheint dabei keinen Einfluß auf die Verteilung der Bazillen zu haben, die aus dem Blutstrom rasch in den Organen abgelagert werden. Es besteht kein Grund zur Annahme, daß in den ersten Tagen nach der Bazilleninjektion eine Vermehrung eintritt, die Vermehrung beginnt anscheinend erst vom 10—20 Tage ab. Die Bazillenbefunde bei den vorbehandelten Tieren ergeben eine höhere Zahl von Bazillen. Es wäre hier naheliegend daran zu denken, daß der zahlenmäßige Unterschied durch die Bazillen der Vorbehandlung zustande gekommen wäre, was ja nach den angeführten Versuchen möglich ist. Ein wesentlicher Unterschied in der Bazillenzahl der Tiere mit Eingriffen in das retikuloendotheliale System und der Tiere ohne derartige Schädigung besteht nicht. Bei diesen Züchtungsversuchen darf man natürlich kein Urteil nach der einzelnen Zahl fällen, da der Befund nach Tieren, Organen und Zeiten stark schwankt. Entscheidend können nur der Gesamteindruck und wesentliche Zahlenunterschiede gewertet werden. Nach 10 Tagen liegen die Verhältnisse vollkommen gleichartig, ganz gleich welcher Versuchsgruppe die Tiere angehören. In den folgenden Zeiten (30 und 50 Tagen) kann man beobachten, daß die Bazillenzahl erheblich zugenommen hat. Auch bei den immunisierten Tieren, die, wie schon erwähnt der intrakardialen Reinfektion nur einen geringen Widerstand entgegensetzen konnten, tritt eine Vermehrung der Bazillen in Erscheinung, die aber nicht im Einklang mit den makroskopischen Befunden steht. Die Gesamtbeurteilung der gewonnenen Zahlenwerte gibt keinen Anhaltspunkt dafür, daß die Entmilzung oder die Kupferbehandlung von

Einfluß auf das Schicksal der Tuberkelbazillen im Organismus gewesen sind.

Die vorliegenden Versuche haben in ihrer Gesamtheit gezeigt, daß nicht der umschriebene Zellkomplex des retikuloendothelialen Systems allein der Träger der Tuberkuloseimmunität sein kann. Die Auffassung von Selter scheint den wahren Verhältnissen nahezukommen, nach der die Tuberkuloseimmunität durch eine Umstellung der Gewebszellen wahrscheinlich in ihrem physikalisch-chemischen Verhalten zu erklären ist, welche die Zellen des Körpers unempfänglich macht für die Einwirkung lebender Tuberkelbazillen. Die Zellen des Organismus werden beim Eintritt der Immunität umgebaut und immun, indem sie die Fähigkeit verlieren, auf das Antigen zu reagieren.

Diese zuerst von Selter für die Tuberkuloseimmunität erhobene Feststellung haben Kritschewski und Galanowa erst kürzlich auch für andere Infektionskrankheiten als einen neuen Gesichtspunkt in der Erforschung der Immunität hervorgehoben. Sie konnten zeigen, daß der Organismus sich in seinem Kampf gegen Mikroben und Toxine nicht nur aktiv mittels der Antikörper und mittels des phagozytierenden Prozesses schützt, sondern auch passiv, indem er die Zellen in einen areaktiven Zustand versetzt, der sie gegenüber dem Mikrobentoxin unempfänglich macht.

Schlußsätze.

1) Der Verlauf einer tuberkulösen Erkrankung beim Meerschweinchen war durch Blockade des retikuloendothelialen Systems weder günstiger noch ungünstiger als bei den entsprechenden Kontrollen.

2) Auch die Entstehung und Auswirkung einer durch Vorbehandlung mit schwach virulenten Tuberkelbazillen erreichbaren Tuberkuloseimmunität erfuhr bei blockierten Tieren keine Abschwächung.

3) Sowohl Modellversuche mit Heubazillen und Friedmann-Bazillen, als auch die Tuberkuloseversuche zeigten, daß die Verteilung der Bazillen im Organismus durch Blockade des retikuloendothelialen Systems nicht beeinflußt wurde.

4) Neuere Auffassungen über das Wesen der Tuberkuloseimmunität werden kurz erörtert.

Literaturverzeichnis.

1) Adler u. Reimann, Zeitschr. f. exp. Med., Bd. 47, 1925.
2) Cronheim, Zentralbl. Bakt. I, Orig., Bd. 132, 1934, S. 204.
3) Fabris, Lott. c. la Tub., T. 4, 1934, p. 4.
4) Fortunato, Fol. Med. (Neapoli), Vol. 19, 1159.
5) Goldmann, Neuere Untersuchungen über die äußere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus. Tübingen 1912.
6) Gromelski, Krankheitsf., Bd. 3, 1926, S. 335.
7) Hedvall, Ein Beitrag zur Frage des Mechanismus der Immunität usw. 1930.
8) Jungebluth, Ergeb. d. Immunitätsf., Bd. 11, 1930, S. 5.
9) Keresztes, Magy. orv. Arch., Vol. 33, 1932, p. 70.
10) Kiyono, zit. nach Jungebluth.
11) Kostyrko, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 59, 1928, S. 73.
12) Letterer, Zeitschr. f. exp. Med., Bd. 93, 1934, S. 89.
13) Lewis u. Margot, zit. nach Jungebluth.
14) Lurie, Journ. of exp. Med., Vol. 57, 1933, p. 181.
15) Luzatto u. Fegiz, Lott. c. la Tub., Vol. 5, 1934, p. 7.
16) v. Moellendorf, Kolloid-Zeitschr., Bd. 18, 1916, S. 81.
17) Murphy u. Ellis, Journ. of exp. Med., Vol. 20, 1914, p. 397.
18) Nasta, Compt. rend. Soc. Biol., T. 99, 1928, p. 1089.
19) Oelbrichs, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 114, 1932, S. 371.
20) Saxl u. Donath, Wien. klin. Wochenschr., 1925, S. 66.
21) Scheinin u. Peissachowitsch, Virchows Arch., Bd. 278, 1930, S. 623.
22) Selter u. Weiland, Klin. Wochenschr., 1935, S. 948.
23) Subin, Zeitschr. f. Tub., Bd. 64, S. 436.
24) Töppich, Krankheitsf., Bd. 3, 1927, S. 335.
25) Trizzino, Rif. di path. et klin. Tub., Vol. 1, 1927, p. 385.
26) Wedekind, Klin. Wochenschr., 1930, S. 822.
27) Weiland u. Lauterwein, Zentralbl. Bakt. I, Orig., Bd. 132, 1934, S. 364.
28) Wigand u. Heitz, Klin. Wochenschr., 1928, S. 388.
29) Wyssokowitsch, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 1, 1886, H. 3.